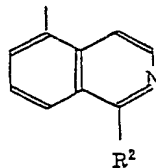
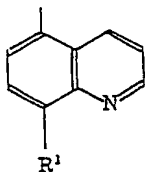
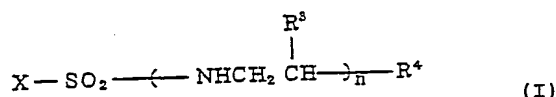


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 ⁵ C07D 215/36, 215/26, 217/02 C07D 217/24, 401/12, 405/12 A61K 31/47, 31/495, 31/55	AI	(11) 国際公開番号 WO 91/13875 (43) 国際公開日 1991年9月19日(19.09.1991)
(21) 国際出願番号 POT/JP90/00303 (22) 国際出願日 1990年3月8日(08.03.90) (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP) 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 梶原明朗 (KAJIHARA, Akiro)(JP/JP) 〒882 宮崎県延岡市惣領町19-8-203号 Miyazaki, (JP) 三好静郎 (MIYOSHI, Shiro)(JP/JP) 〒277 千葉県柏市西柏台2-3-1-809 Chiba, (JP) (74) 代理人 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 〒100 東京都千代田区有楽町1丁目1番2号 旭化成工業株式会社 特許部 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT(欧州特許), BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許)*, DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), IT(欧州特許), LU(欧州特許), NL(欧州特許), NO, SE(欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書		

(54) Title: SULFONAMIDE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称 スルホンアミド誘導体及びそれを含有する医薬組成物

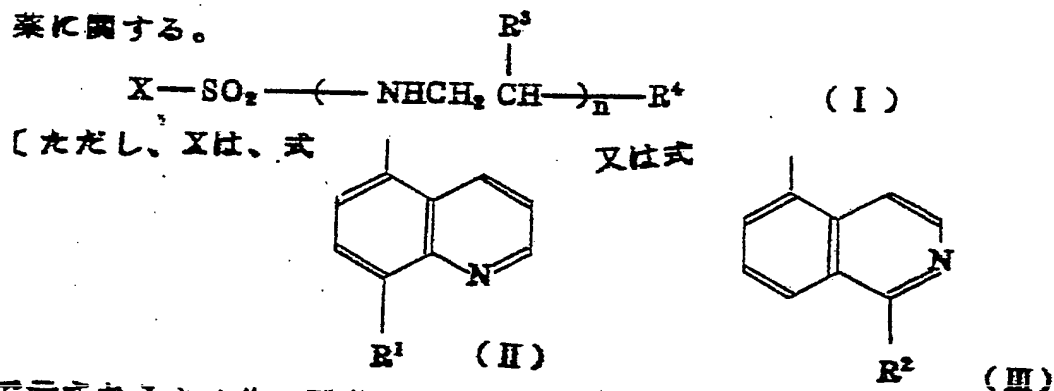


(57) Abstract

This invention relates to a sulfonamide derivative of general formula (I) and an antiasthmatic having a bronchodilator activity and containing said derivative as the active ingredient (I), wherein X represents a quinoline residue of formula (II) or an isoquinoline residue of formula (III) (wherein R¹ represents a hydrogen atom or a hydroxy group, and R² represents a hydrogen atom or a hydroxy group); and when X is a quinoline residue (II), n is 0 or 1 provided that when n is 0, R⁴ represents an (un)substituted diazacycloalkyl group, while when n is 1, R³ represents a hydrogen atom or a lower alkyl group and R⁴ represents an (un)substituted aralkylamino group or an (un)substituted diazacycloalkyl group; or when X is an isoquinoline residue (III), n is 1, R³ represents a hydrogen atom or a lower alkyl group, and R⁴ represents a 3,4-methylene-dioxyphenethylamino group, a 3,4-methylenedioxy-benzylamino group or an (un)substituted diazacycloalkyl group, provided that when R⁴ is an (un)substituted diazacycloalkyl group, said diazacycloalkyl group is bonded to the main chain at the nitrogen atom of said group.

(57) 要約

本発明は、下記一般式 (I) で表わされるスルホンアミド誘導体並びに該化合物を有効成分とする気管支拡張作用を有する喘息治療薬に関する。



で示されるキノリン残基、で示されるイソキノリン残基を示し、
 (ただし、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基であり、R² は水素原子、又は水酸基である)
 Xがキノリン残基 (II) のときは、n は 0 か 1 であり、n が 0 のとき、R⁴ は無置換又は置換のジアザシクロアルキル基を示し、n が 1 のとき、R³ は水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁴ は無置換又は置換アルキルアミノ基あるいは無置換又は置換ジアザシクロアルキル基を示し、Xがイソキノリン残基 (III) のときは、n は 1 であって R³ は水素原子または低級アルキル基であり、R⁴ は 3, 4-メチレンジオキシフェネチルアミノ基、3, 4-メチレンジオキシベンジルアミノ基あるいは無置換又は置換のジアザシクロアルキル基を示し、R⁴ が無置換又は置換ジアザシクロアルキル基のとき、ジアザシクロアルキル基はその窒素原子で結合する。]

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
 AU オーストラリア
 BB パルバードス
 BE ベルギー
 BF ブルキナ・ファソ
 BG ブルガリア
 BJ ベナナン
 BR ブラジル
 CA カナダ
 CF 中央アフリカ共和国
 CG コンゴ
 CH スイス
 CI コート・ジボアール
 CM カメルーン
 CS チェコスロバキア
 DE ドイツ
 DK デンマーク

ES スペイン
 FI フィンランド
 FR フランス
 GA ガボン
 GI ギニア
 GB イギリス
 GR ギリシャ
 HU ハンガリー
 IT イタリア
 JP 日本
 KP 朝鮮民主主義人民共和国
 KR 大韓民国
 LI リヒテンシュタイン
 LK スリランカ
 LU ルクセンブルグ
 MC モナコ
 MG マダガスカル

ML マリ
 MN モンゴル
 MR モリタニア
 MW マラウイ
 NL オランダ
 NO ノルウェー
 PL ポーランド
 RO ルーマニア
 SD スーダン
 SE スウェーデン
 SN セネガル
 SU ソビエト連邦
 TD チャド
 TG トーゴ
 US 米国

明 細 書

スルホンアミド誘導体及びそれを含有する医薬組成物

〔技術分野〕

5 本発明は、新規なスルホンアミド誘導体及びそれを含有する医薬組成物に関する。更に詳しくは、本発明は、無置換または置換のジアザシクロアルキル基あるいは無置換または置換のアラルキルアミノ基を含有し且つキノリン残基またはイソキノリン残基で置換されたスルホンアミド誘導体およびその酸付加塩に関する。本発明のスルホンアミド誘導体および
10 その酸付加塩は、哺乳動物の気管支平滑筋に作用し、喘息などの呼吸器系疾患の予防ならびに治療のための医薬組成物の活性成分として有用である。本発明は又、上記の新規なスルホンアミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

15 〔背景技術〕

循環器系疾患の治療薬、特に、末梢循環不全、脳循環不全、狭心症などの治療薬として多数の化合物が提案されている。例えば、ヨーロッパ特許第0061673号(米国特許第4,456,757号、米国特許第4,560,755号、米国特許第4,525,589号、特開
20 昭第57-156463号、特開昭第57-200366号、特開昭第58-121278号、特開昭第58-121279号)、ヨーロッパ特許第0109023号(米国特許第4,634,770号、米国特許第4,709,023号、特開昭第59-93054号、特開昭第60-81168号)、米国特許第4,678,783

号(特開昭第61-152658号、特開昭第61-227581号)、米国特許第4,798,897号(特開昭第62-103066号、特開昭第62-111981号)、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、32巻、42-50頁(1989)、
5 エージェンツ アクションズ(Agents Actions)、28巻3-4号、173-184頁(1989)及びファーマコロジー(Pharmacology)、37巻3号、187-194頁(1988)を挙げることができる。

米国特許第4,798,897号に記載のN-(2-アミノエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド、1-(5-イソキノリン
10 スルホンル)-3-アミノピペリジン等、ならびにエージェンツ アクションズ(Agents Actions)、28巻3-4号、173-184頁(1989)、ファーマコロジー(Pharmacology)、37巻3号、187-194頁(1988)、及びヨーロッパ特許第0109023号に記載されている
15 N-(2-グアニジノエチル)-5-イソキノリンスルホンアミドは血管拡張作用だけでなく、気管支拡張作用も有することが知られている。しかしながら、上記化合物の気管支拡張効果は、十分でない。

喘息などの呼吸器疾患に対する臨床治療薬としてキサンチン系薬物や β 受容体刺激薬などの気管支拡張薬が繁用されている。これらの薬物は細胞内のサイクリック アデノシン3',
20 5'-モノホスフェート(cyclic adenosine 3',5'-mono-phosphate)濃度を増加させると考えられている。キサンチン系薬物の代表化合物としてアミノフィリンを挙げることがで

き、 β 受容体刺激薬としてイソブレテノールを挙げる事ができる。しかしながら、キサンチン系薬物や β 受容体刺激薬などは心臓等への副作用、これらの薬剤で寛解しない耐性型喘息の出現などにより必ずしも臨床家の欲求を満足させるものではない。

このような状況下で、喘息などの呼吸器系疾患に対して、より有用な気管支拡張薬を開発すべく鋭意研究した結果、無置換または置換のジアザシクロアルキル基または無置換または置換のアラルキルアミノ基を含有し且つキノリン残基またはイソキノリン残基で置換されたスルホンアミド誘導体およびその酸付加塩が強い気管支拡張作用を有し、従来のキサンチン系の気管支拡張薬が殆ど無効であるプロスタグランジン $F_2\alpha$ (以下 $PGF_2\alpha$ と略称する) の気管支収縮を強く抑制することを見出し、本発明に至った。

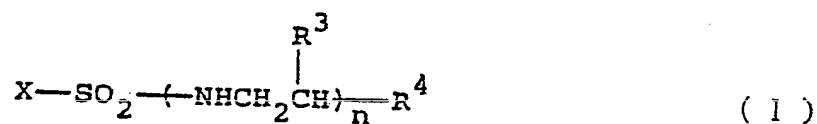
従って、本発明の一つの目的は、気管支拡張効果に優れ、心臓等への副作用が無く、キサンチン系薬物で寛解しない耐性型喘息等に対しても有効な薬剤の活性成分として有用なキノリン残基又はイソキノリン残基で置換されたスルホンアミド誘導体およびその酸付加塩を提供することである。

本発明の他の目的は、上記誘導体もしくはその酸付加塩を活性成分として含有する気管支拡張効果に優れ、心臓等への副作用が無く、キサンチン系薬物で寛解しない耐性型喘息等に対しても有効な医薬組成物を提供することである。

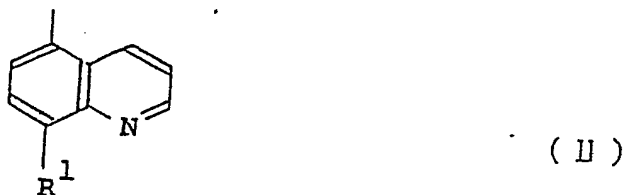
前記及びその他の本発明の諸目的、諸特徴及び諸利益は、次の詳細な記述及び特許請求の範囲より明らかになるう。

[発明の開示]

本発明によれば、下記式(I)で表わされるスルホンアミド誘導体および薬学上許容されるその酸付加塩が提供される。



ただし、Xは下記式(II)によって表わされるキノリン残基又は下記式(III)によって表わされるイソキノリン残基を示す。



ただし、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基である。



ただし、R²は水素原子または水酸基である。

Xがキノリン残基(II)のときは、nは0か1である。nが0のとき、R⁴は無置換又は置換のジアザシクロアルキル基である。

nが1のとき、R⁴は水素原子又は低級アルキル基であり、R⁵は無置換又は置換アラルキルアミノ基あるいは無置換又は置

換ジアザシクロアルキル基である。

Xがイソキノリン残基(III)のときは、nは1であって、Rⁿは水素原子又は低級アルキル基であり、R¹は3,4-メチレンジオキシフェネチルアミノ基、3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ基あるいは無置換又は置換ジアザシクロアルキル基である。

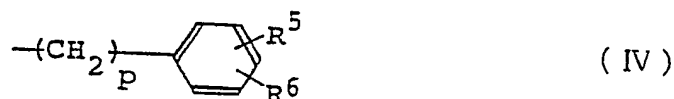
R¹が無置換又は置換ジアザシクロアルキル基のとき、ジアザシクロアルキル基はその窒素原子で結合する。

上記式(II)において、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基である。これらの内、ハロゲン原子と低級アルコキシ基が特に好ましい。ハロゲン原子の例としては、塩素原子、臭素原子が挙げられる。低級アルキル基および低級アルコキシ基の炭素数としては、1乃至6個であり、好ましくは1乃至3個である。低級アルキル基の例としてはメチル基、エチル基が挙げられ、低級アルコキシ基の例としてはメトキシ基、エトキシ基が挙げられる。

上記式(I)において、Rⁿは水素原子又は低級アルキル基である。これらの内、水素原子が特に好ましい。低級アルキル基の炭素数としては、1乃至6個であり、好ましくは1乃至3個である。低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基が挙げられる。

Xがキノリン残基(II)の場合に、R¹として用いることのできる無置換又は置換のアラルキルアミノ基を構成する無置

換又は置換のアラルキル基は式 (IV) で表わされる基である。



ただし、 p は 1~3 の整数、 R^5 、 R^6 は各々独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を示し、または R^5 及び R^6 は互いに直接結合してメチレンジオキシ基を形成していてもよい。

式 (IV) で定義された低級アルキル基および低級アルコキシ基の炭素数は、1乃至3個が好ましい。

無置換のアラルキルアミノ基の具体例としては、ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基などが挙げられ、置換されたアラルキルアミノ基の例としては、3,4-ジメトキシフェネチルアミノ基、4-メトキシフェネチルアミノ基、3-クロロフェネチルアミノ基、4-トリフルオロメチルフェネチルアミノ基、3,4-メチレンジオキシフェネチルアミノ基、3,4-ジメトキシベンジルアミノ基、4-メトキシベンジルアミノ基、3-クロロベンジルアミノ基、3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ基が挙げられる。

また、 X がキノリン残基 (II) またはイソキノリン残基 (III) の場合に、 R^1 として用いることのできる無置換又は置換ジアザシクロアルキル基のジアザシクロアルキル部分の炭素数は、通常、3~7 の範囲にある。無置換のジアザシクロアルキル基

の具体例としては、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基などが挙げられる。置換ジアザシクロアルキル基の置換基は上記式(IV)で表わされる基と同じである。

置換されたジアザシクロアルキル基の具体例として、4-(3, 4-ジメトキシフェネチル)ホモピペラジニル基、4-(4-メトキシフェネチル)ホモピペラジニル基、4-(3-クロロフェネチル)ホモピペラジニル基、4-(4-トリフルオロメチルフェネチル)ホモピペラジニル基、4-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ホモピペラジニル基、4-(3,4-ジメトキシベンジル)ホモピペラジニル基、4-(4-メトキシベンジル)ホモピペラジニル基、4-(4-クロロベンジル)ホモピペラジニル基、4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジニル基、4-(3,4-ジメトキシフェネチル)ピペラジニル基、4-(4-メトキシフェネチル)ピペラジニル基、4-(3-クロロフェネチル)ピペラジニル基、4-(4-トリフルオロメチルフェネチル)ピペラジニル基、4-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピペラジニル基、4-(3,4-ジメトキシベンジル)ピペラジニル基、4-(4-メトキシベンジル)ピペラジニル基、4-(3-クロロベンジル)ピペラジニル基、4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジニル基が挙げられる。

本発明において、R⁴は無置換又は置換ジアザシクロアルキル基であることが好ましい。また、Xがイソキノリン残基(III)の場合、R⁴として、3,4-メチレンジオキシフェネチルアミノ

基又は3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ基も好ましく用いることができる。

式(1)で示される本発明のスルホン酸アミド誘導体の具体例として、以下の化合物を挙げることもできる。

5 (1)N-[2-(3,4-メチレンジオキシフェネチルアミノ)エチル]-5-イソキノリンスルホンアミド

(2)N-[2-(3,4-メチレンジオキシフェネチルアミノ)エチル]-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド塩酸塩

10 (3)N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-5-イソキノリンスルホンアミド

(4)N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド塩酸塩

(5)N-[2-(4-メトキシフェネチルアミノ)エチル]-8-クロロ-5-キノリンスルホンアミド

15 (6)N-[2-(4-クロロフェネチルアミノ)エチル]-8-クロロ-5-キノリンスルホンアミド

(7)N-[2-(4-トリフルオロメチルフェネチルアミノ)エチル]-8-クロロ-5-キノリンスルホンアミド

20 (8)N-[2-(3,4-ジメトキシフェネチルアミノ)エチル]-8-クロロ-5-キノリンスルホンアミド

(9)N-[2-(3,4-メチレンジオキシフェネチルアミノ)エチル]-8-クロロ-5-キノリンスルホンアミド

(10)N-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]-8-クロロ-5-キ

ノリンスルホンアミド

(11)N-[2-(4-メトキシベンジルアミノ)エチル]-8-クロロ-5-

キノリンスルホンアミド

(12)N-[2-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)エチル]-8-クロ

5
ロ-5-キノリンスルホンアミド

(13)N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-8

-クロロ-5-キノリンスルホンアミド

(14)N-[2-(ベンジルアミノエチル)-8-クロロ-5-キノリンス

ルホンアミド

10 (15)N-[2-(フェネチルアミノエチル)-8-クロロ-5-キノリン

スルホンアミド

(16)N-[2-(4-メトキシフェネチルアミノ)エチル]-8-エトキ

シ-5-キノリンスルホンアミド

(17)N-[2-(4-クロロフェネチルアミノ)エチル]-8-エトキシ-

15 5-キノリンスルホンアミド

(18)N-[2-(4-トリフルオロメチルフェネチルアミノ)エチル]

-8-エトキシ-5-キノリンスルホンアミド

(19)N-[2-(3,4-ジメトキシフェネチルアミノ)エチル]-8-エ

トキシ-5-キノリンスルホンアミド

20 (20)N-[2-(3,4-メチレンジオキシフェネチルアミノ)エチル]

-8-エトキシ-5-キノリンスルホンアミド

(21)N-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]-8-エトキシ-5-

キノリンスルホンアミド

(22) N-[2-(4-メトキシベンジルアミノ)エチル]-8-エトキシ-
5-キノリンスルホンアミド

(23) N-[2-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)エチル]-8-エト
キシ-5-キノリンスルホンアミド

5 (24) N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-8
-エトキシ-5-キノリンスルホンアミド

(25) N-(2-ベンジルアミノエチル)-8-エトキシ-5-キノリンス
ルホンアミド

(26) N-(2-フェネチルアミノエチル)-8-エトキシ-5-キノリン
10 スルホンアミド

(27) N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-5
-キノリンスルホンアミド

(28) 1-(5-イソキノリンスルホニルアミノエチル)ピペラジン

(29) 1-(5-イソキノリンスルホニルアミノエチル)ホモピペラ
15 ジン

(30) 1-(5-イソキノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-メ
チレンジオキシベンジル)ピペラジン

(31) 1-(5-イソキノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-メ
チレンジオキシベンジル)ホモピペラジン

20 (32) 1-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニルアミノエチ
ル)ピペラジン塩酸塩

(33) 1-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニルアミノエチ
ル)ホモピペラジン塩酸塩

(34) 1-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジン塩酸塩

5 (35) 1-(1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジン塩酸塩

(36) 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)ホモピペラジン

10 (37) 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)ピペラジン

(38) 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジン

(39) 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジン

15 (40) 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(4-クロロベンジル)ホモピペラジン

(41) 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(4-クロロベンジル)ピペラジン

(42) 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-ジメトキシフェネチル)ホモピペラジン

20 (43) 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-ジメトキシフェネチル)ピペラジン

(44) 1-(5-キノリンスルホニルアミノエチル)ホモピペラジン

- (45) 1-(5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジン
- (46) 1-(8-エトキシ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)ホモピペラジン
- 5 (47) 1-(8-エトキシ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)ピペラジン
- (48) 1-(8-エトキシ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジン
- (49) 1-(8-エトキシ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-
- 10 (3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジン
- (50) 1-(8-エトキシ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(4-クロロベンジル)ホモピペラジン
- (51) 1-(8-エトキシ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(4-クロロベンジル)ピペラジン
- 15 (52) 1-(8-エトキシ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-ジメトキシフェネチル)ホモピペラジン
- (53) 1-(8-エトキシ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-ジメトキシフェネチル)ピペラジン
- (54) 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニル)ホモピペラジン
- 20 (55) 1-(8-エトキシ-5-キノリンスルホニル)ホモピペラジン
- (56) 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニル)ピペラジン
- (57) 1-(8-エトキシ-5-キノリンスルホニル)ピペラジン
- (58) 1-(5-キノリンスルホニル)ホモピペラジン

(59) 1-(5-キノリンスルホニル)ピペラジン

(60) N-[2-(3,4-ジメトキシフェネチルアミノ)-2-メチルエチル]-8-クロロ-5-キノリンスルホンアミド

また、本発明は、前記式 (I) で示されるスルホンアミド誘導体の酸付加塩も提供する。この塩は、薬学上許容される非毒性の塩であって、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸などの無機酸塩および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸などの有機酸塩を挙げることができる。

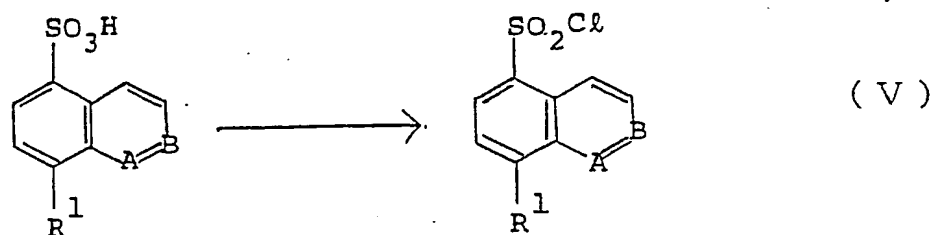
本発明のスルホンアミド誘導体を製造する方法は、臨界的でなく、種々の方法で製造することができる。たとえば、上記の置換基 R^1 及び R^2 を有するキノリンスルホン酸又はイソキノリンスルホン酸をチオニルクロリド等と反応させてそのスルホン酸基をスルホニルクロリド基に変換させ、得られるスルホニルクロリド化合物を上記の置換基 R^1 に対応するジアザシクロアルカンと反応させるか、または、上記スルホニルクロリド化合物に、上記の置換基 R^2 を有するヒドロキシルアミン及びパラトルエンスルホニルクロリドを順次反応させ、得られる反応生成物に上記の置換基 R^1 に対応するジアザシクロアルカン、アラルキルアミン、3,4-メチレンジオキシフェネチルアミンまたは3,4-メチレンジオキシベンジルアミンを反応させることにより製造することができる。本発明のスルホンアミド誘導体酸付加塩は、上記スルホンアミド誘導体生成

物に無機酸または有機塩を作用させることにより容易に製造することができる。製造された化合物が元々酸付加塩である場合には、アルカリで処理することにより容易に遊離体とすることができる。

- 5 次に、本発明のスルホンアミド誘導体およびその酸付加塩を製造する方法の具体例を詳述する。

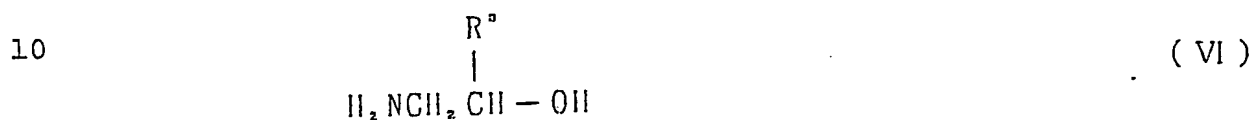
（製法1）式（I）において、Xがイソキノリン残基（III）、
nが1、R²が水素原子、R³が水素原子もしくは低級アルキル基、
R⁴が3,4-メチレンジオキシフェネチルアミノ基もしくは3,4-
10 メチレンジオキシベンジルアミノ基である、又はXがキノリン残基（II）、nが1、R¹が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基、R²が水素原子もしくは低級アルキル基、R⁴が芳香環において無置換または置換されたアラルキルアミノ基である式（I）のスルホンアミド誘導体
15 の製造。

まず、5-イソキノリンスルホン酸あるいは8-R¹置換-5-キノリンスルホン酸とチオニルクロリドを触媒量（通常チオニルクロリドに対して0.5～5容量%）のN,N-ジメチルホルムアミド存在下で反応させて下記式（V）で示される5-イソキノリン
20 スルホニルクロリドあるいは8-R¹置換-5-キノリンスルホニルクロリドを得る。

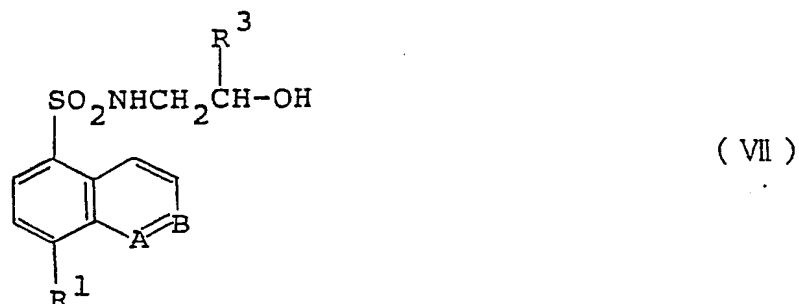


- 5 [ただし、R' は式 (II) で定義したのと同じ意味を有し、A、B はそれぞれ窒素か炭素を表わし、A が窒素のとき B は炭素であり、A が炭素のとき B は窒素である。]

式 (V) の化合物と、下記式 (VI) で示される化合物を反応させ、下記式 (VII) で示される化合物を得る。



(R° は式 (I) で定義したのと同じ意味を有する)



[ただし、R'、R°、A 及び B は前記と同じ意味を有する。]

用いられる式 (VI) で示される化合物の具体例としては、エタノールアミン、2-ヒドロキシプロピルアミンおよび2-ヒドロキシブチルアミンが挙げられる。

20 式 (V) で示される化合物と式 (VI) で示される化合物の反応は酸受容体の存在下、あるいは非存在下で行なわれる。用いられる酸受容体としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、

水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラートのようなアルカリ金属化合物、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミンのような有機第3級アミンが挙げられる。

5 式(V)で示される化合物と式(VI)で示される化合物の反応は、溶媒中で行なうことができる。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水などが挙げられる。これらは単独、あるいは混合溶媒として用いることができる。

10

式(VI)で示される化合物の使用量は、式(V)で示される化合物に対し、1乃至20倍モル、好ましくは1乃至10倍モルである。酸受容体の非存在下では、好ましくは2.5乃至5倍モルであり、酸受容体の存在下では、好ましくは1乃至3倍モルである。

15

酸受容体を使用する時の使用量は、式(VI)で示される化合物に対して、一般的には1乃至10倍モルである。好ましくは1乃至6倍モルである。反応温度は、一般的には-30乃至120℃であり、好ましくは-20乃至50℃である。反応時間は、一般的には0.5乃至48時間であり、好ましくは0.5乃至6時間である。

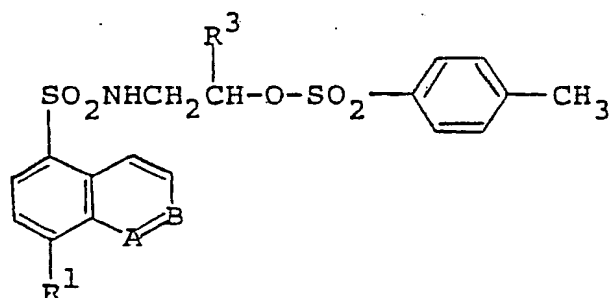
20

式(VII)で示される化合物をパラトルエンスルホンクロ

リドと反応させて、下記式 (VII) で示される化合物を得る。

この反応は、エル・エフ・フィーザーとエム・フィーザー著
 のリエージェント・フォア・オーガニック・シンセシス (L.
 F. Fieser and M. Fieser, "Reagent for Organic Synthesis")
 第1巻、1180頁に記載された方法に従って行なうことができ

る。



(VII)

[式中、R'、R''、A及びBは、前記と同じ意味を有する。]

たとえば、式 (VII) で示される化合物をピリジンで溶解し、
 10乃至80℃において1乃至2倍モルのパラトルエンスルホニル
 クロリドを加え、2乃至8時間反応させることにより式 (VII) で
 示される化合物を高収率で得ることができる。

次に、式 (VII) で示される化合物と、Aが炭素原子でBが窒
 素原子の時は、3,4-メチレンジオキシフェネチルアミンまた
 は3,4-メチレンジオキシベンジルアミンとを、Aが窒素原子
 でBが炭素原子の時は、芳香環が無置換または置換されたア
 ラルキルアミンとを反応させることによって、目的化合物を
 得ることができる。用いられる芳香環が無置換または置換さ
 れたアラルキルアミン類としては、例えば、3,4-ジメトキシ
 フェネチルアミン、4-メトキシフェネチルアミン、3-クロロ

フェネチルアミン、4-トリフルオロメチルフェネチルアミン、
3,4-メチレンジオキシフェネチルアミン、3,4-ジメトキシベン
ンジルアミン、4-メトキシベンジルアミン、3-クロロベンジ
ルアミン、3,4-メチレンジオキシベンジルアミンなどが挙げ
5 られる。これらのアミンの使用量は式(VII)で示される化合
物に対して、一般には1乃至10倍モル使用される。この反応
は遅いので、密閉容器中で行なうのが有利である。また、こ
の反応は溶媒中に行なうのが好ましく、用いられる溶媒とし
て、例えばメタノール、エタノール、ブタノールのようなア
10 ルコール類、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲ
ン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチル
エーテルなどのエーテル類を挙げることができる。これらは
単独または混合溶媒で用いることができる。

反応温度は、一般には10乃至120℃であり、好ましくは60
15 乃至110℃である。反応時間は一般には0.5乃至72時間である。

(製法2)式(I)において、Xがイソキノリン残基(III)、
nが1、R'が水素原子である、又はXがキノリン残基(II)、nが
1、R'が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは
低級アルコキシ基の場合であって、且つ、上記のそれぞれの
20 場合に、R²はともに水素原子もしくは低級アルキル基であり、
R³はともに無置換または置換されたジアザシクロアルキル基
である式(I)のスルホンアミド誘導体の製造。

製法1と同様にして式(VII)で示される化合物を得た後、

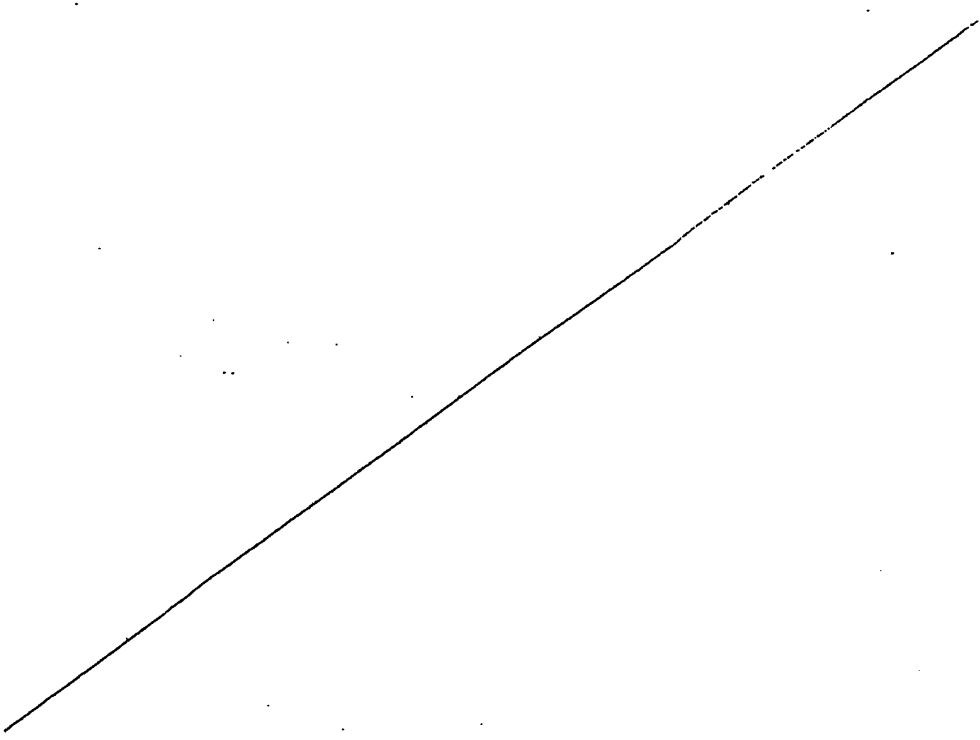
無置換または置換されたジアザシクロアルカンと反応させることによって、目的化合物を得ることができる。

用いられる無置換または置換されたジアザシクロアルカンの具体例として、ホモピペラジン、ピペラジン、1-(3,4-ジメトキシフェネチル)ホモピペラジン、1-(4-メトキシフェネチル)ホモピペラジン、1-(3-クロロフェネチル)ホモピペラジン、1-(4-トリフルオロメチルフェネチル)ホモピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ホモピペラジン、1-(3,4-ジメトキシベンジル)ホモピペラジン、1-(4-メトキシベンジル)ホモピペラジン、1-(3-クロロベンジル)ホモピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジン、1-(3,4-ジメトキシフェネチル)ピペラジン、1-(4-メトキシフェネチル)ピペラジン、1-(3-クロロフェネチル)ピペラジン、1-(4-トリフルオロメチルフェネチル)ピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシフェネチル)ピペラジン、1-(3,4-ジメトキシベンジル)ピペラジン、1-(4-メトキシベンジル)ピペラジン、1-(3-クロロベンジル)ピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジンなどが挙げられる。これらのアミンの使用量は式(VIII)で示される化合物に対して、一般には、1乃至10倍モル使用される。この反応は遅いので、密閉容器中で行なうのが有利である。また、この反応は溶媒中で行なうのが好ましく、用いられる溶媒として、例えば、メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類、

ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類を挙げることができる。これらは単独または混合溶媒で用いることができる。

- 5 反応温度は、一般には10乃至120℃であり、好ましくは60乃至110℃である。反応時間は一般には0.5乃至72時間である。

(製法3) 式(I)において、Xがイソキノリン残基(III)、
nが1、R²が水酸基、R³が水素原子もしくは低級アルキル基、
R⁴が3,4-メチレンジオキシフェネチルアミノ基、3,4-メチレ
10 ンジオキシベンジルアミノ基もしくは無置換または置換され
たジアザシクロアルキル基である式(I)のスルホンアミド
誘導体の酸付加塩の製造。



製法 1 で用いた 5-イソキノリンスルホン酸あるいは 8-R' 置換-5-キノリンスルホン酸のかわりに、1-クロロ-5-イソキノリンスルホン酸を用い、製法 1、製法 2 と同様の反応条件で反応させることにより得られる化合物を無機酸の水溶液で処理して加水分解し、R² が水酸基であり且つ酸付加塩の形の目的化合物を得ることができる。

無機酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸などを挙げることができる。無機酸の濃度は、0.25 乃至 10 モル/リットルが好ましい。

反応温度は、一般に 50 乃至 100℃ であり、反応時間は一般に 2 乃至 6 時間である。

(製法 4) 式 (1) において、X がキノリン残基 (II)、n が 0、R' が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基、R' が無置換または置換されたジアザシクロアルキル基である式 (1) のスルホンアミド誘導体の製造。

製法 1 と同様にして 8-R' 置換-5-キノリンスルホン酸とチオニルクロリドを触媒量(通常チオニルクロリドに対して 0.5 ~ 5 容量%) の N,N-ジメチルホルムアミドの存在下で反応させて 8-R' 置換-5-キノリンスルホニルクロリドを得る。これを無置換または置換されたジアザシクロアルカンと反応させることによって、目的化合物を得ることができる。

用いられる無置換または置換されたジアザシクロアルカンの具体例は、製法 2 で用いたものと同じものが挙げられる。

8-R' 置換-5-キノリンスルホニルクロリドと無置換または置換されたジアザシクロアルカンとの反応は酸受容体の存在下、あるいは非存在下で行なわれる。用いられる酸受容体として、例えば、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラートのようなアルカリ金属化合物、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミンのような有機第3級アミンが挙げられる。

上記反応は、溶媒中に行なうことができる。溶媒の例としては、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水などが挙げられる。これらは単独、あるいは混合溶媒で用いることができる。

ジアザシクロアルカンの使用量は、8-R' 置換-5-キノリンスルホニルクロリドに対し、1乃至20倍モル、好ましくは1乃至10倍モルである。酸受容体の非存在下では、好ましくは2.5乃至5倍モルであり、酸受容体の存在下では、好ましくは1乃至3倍モルである。

酸受容体を使用するときの使用量は、ジアザシクロアルカンに対して、一般には1乃至10倍モル、好ましくは、1乃至6倍モルである。反応温度は、一般的には-30乃至120℃であり、好ましくは-20乃至50℃である。反応時間は、一般的に

は0.5乃至48時間であり、好ましくは0.5乃至6時間である。

(製法5) 製法1、2、4で得られたスルホンアミド誘導体からその酸付加塩の製造

5 製法1、2、4で得られた化合物をメタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、当量もしくは数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸成分としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸などの無機酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸などの有機酸
10 を挙げるができる。

したがって、本発明のスルホンアミド誘導体およびその薬学的に許容される酸付加塩は、強い気管支平滑筋弛緩作用を示し、喘息など呼吸器系疾患の予防および治療に有用な物質である。

15 したがって、本発明の他の態様によれば、式(1)で示されるスルホンアミド誘導体又は薬学上許容されるその酸付加塩と薬学的に投与可能な担体及び希釈液の少なくとも1種とを含有する医薬組成物が提供される。

20 担体としては、たとえば、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、結晶セルロースなどの賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、でんぷん、アラビアゴム、ゼラチン、ブドウ糖、白糖、トラガント、アルギン酸ナトリウムなどの結合剤；カルボキシメチルセルロース、で

んぷん、炭酸カルシウムなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、精製タルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウムなどの滑沢剤；レシチン、大豆油、グリセリンなどの添加剤等を挙げることができる。希釈液としては、蒸留水、生理食塩水、リンゲル液、エタノール、植物油、それらの混合物などを挙げることができる。また、吸入剤の調製の際には、ポリクロロモノフルオロメタンなどを溶媒として用いることができる。

また、本発明化合物は患者の症状に応じて他薬と併用して用いてもよい。例えば、他の気管支拡張薬、抗アレルギー薬、ステロイド剤、去痰薬、抗生物質などと併用して用いることができる。

本発明化合物をヒトに投与する際は、錠剤、粉末、顆粒、カプセル、糖衣錠、懸濁液、シロップの形で経口投与することができ、また、注射用溶液又は注射用懸濁液さらにクリーム又はスプレーの形で非経口投与することができる。その投与量は、患者の年齢、体重、症状の度合によって変わるが、一般には成人1日あたり、3乃至300mgを1乃至3回に分けて投与される。投与期間は数日乃至2ヵ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により、1日投与量、投与期間ともに増減することができる。

本発明のスルホンアミド誘導体の気管支平滑筋弛緩作用を、摘出したモルモットの気管標本を用い、KCl収縮、PGF₂ α 収

縮に対する抑制作用で確認したところ、次のことが明らかになった。

本発明化合物は、気管支平滑筋収縮物質であるKClによる収縮を抑制し、PGF₂ α の収縮作用を強く抑制する。例えば、
5 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジン(38)のKClおよびPGF₂ α の気管支平滑筋収縮を50%弛緩させる濃度(以下ED₅₀と略称する)は、それぞれ26 μ M、74 μ Mである。N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-5-イソキノリンス
10 ルホンアミド(3)のED₅₀はそれぞれ5.2 μ M、23 μ Mである。一方、キサンチン誘導体であるアミノフィリンは、PGF₂ α 収縮に対して200 μ Mを適用しても50%弛緩を発現しない。公知であるN-(2-アミノエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリンスルホンアミド塩酸塩[比較化合物(1)]および1-(5-イソキノリンス
15 ルホニル)-3-アミノピペリジン塩酸塩[比較化合物(2)]のPGF₂ α 収縮に対するED₅₀は、それぞれ101 μ Mと93 μ Mである。

また、生体内気管における試験を、モルモットを用いて気管のヒスタミンによる収縮に対する本発明化合物の抑制作用を調べた結果、生体内における気管支拡張作用も確認された。

20 即ち、生体内気管における試験では、1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジン(38)およびN-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-5-イソキノリンスルホンアミド

(3)のそれぞれ1mg/kg静脈内投与によるヒスタミンの気管支収縮の抑制は、それぞれ45%と36%である。一方、対照として用いたアミノフィリン、比較化合物(1)および比較化合物(2)のそれぞれ1mg/kg静脈内投与によるヒスタミンの気管支収縮の抑制は、それぞれ7%、9%および12%である。

以上のように、本発明のスルホンアミド誘導体は強い気管支平滑筋弛緩作用を示し、喘息などの呼吸器系疾患の予防および治療薬として有用な物質であることを示している。

特に近年、プロスタグランジン類が喘息などの呼吸器系疾患に関与しているとの報文も数多く[ランブレー、ジェイ.イー.とスミス、エー.ピー.(Lambley, J.E. and Smith, A.P.)ヨーロッパジャーナルオブファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)30巻、148-153頁、(1975)及びオレヘック、ジェイ.等(Orehek, J. et al.)ジャーナルオブファーマコロジーアンドエクスペリメンタルセラピューティックス(Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics)194巻、554-564頁、(1975)]、本発明化合物が、KClやヒスタミンによる気管支収縮に対してだけでなく、従来のキサンチン系の気管支拡張薬が殆ど無効であるPGF₂αの気管支収縮も強く抑制したことは、本発明のスルホンアミド誘導体の臨床的有用性を強く示している。

[発明を実施するための最良の形態]

次の実施例において示されている第2、4、6、8、10、

1.2 及び 1.4 表に記載の本発明の目的化合物の収率は、各実施例において式 (1) における R' を結合させるためのスルホンアミドとアミンとの反応の工程に用いるスルホンアミドを基準にしている。他方、第 1.6 表に記載の本発明の目的化合物の収率は、第 1.6 表に記載の各実施例にそれぞれ用いた 8-エトキシ-5-キノリンスルホン酸又は 5-キノリンスルホン酸を基準にしている。

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲は、実施例に限定されるものではない。

実施例 1

5-イソキノリンスルホン酸クロリド・塩酸塩 52.8 g を水 200mℓ に溶解し、ジクロロメタン 300mℓ で抽出する。水層を飽和炭酸ナトリウム水溶液で pH5 に調整し、ジクロロメタン 200mℓ で抽出し、ジクロロメタン層を一緒にして、エタノールアミン 24.4 g のジクロロメタン (300mℓ) 溶液に氷冷下、30 分で滴下する。析出した結晶を濾過し、水 400mℓ、酢酸エチル 200mℓ で洗浄後、40℃ で減圧乾燥し、N-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド 40.0 g を取得した (収率 79%)。

N-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソキノリンスルホンアミド 40.0 g をピリジン 103mℓ に溶解し、パラトルエンスルホン酸クロリド 33.3 g を加え、室温で 24 時間攪拌する。反応終了後、減圧下ピリジンを留去し、残渣をクロロホルム 500mℓ に

溶解し、更に水300mℓを加え抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下クロロホルムを留去する。残渣の結晶にアセトンを加え懸濁し、濾過後、減圧乾燥し、
5 N-(2-パラトルエンスルホンイルオキシエチル)-5-イソキノリン
スルホンアミド46.5 gを取得した(収率72%)。

N-(2-パラトルエンスルホンイルオキシエチル)-5-イソキノ
リンスルホンアミド4.06 gに3,4-メチレンジオキシベンジル
アミン4.53 gを含むテトラヒドロフラン40mℓを加え、密閉
容器中100℃で17時間加熱した。減圧下、溶媒を留去し、残
10 渣を250 gのシリカゲルを充填したクロマトグラフィーカラ
ム(和光ゲルC-200、和光純薬社製、日本国)により溶媒とし
てメタノール-クロロホルム混合溶媒(5%メタノール)を用い
て精製し、N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エ
チル]-5-イソキノリンスルホンアミド(3)1.84 gを取得した
15 (収率48%)。

NMRスペクトル(δ ppm)(CDCl₃/CD₃OD) :

2.5~3.5(6H), 5.9(2H), 6.6~6.8(3H)

7.5~7.8(1H), 8.2~8.8(4H), 9.3 (1H)

I R スペクトル (cm⁻¹) :

20 2930、1620、1510、1340、1250、1160、1140、1020

マススペクトル(m/e):385

実施例 2

3,4-メチレンジオキシベンジルアミンのかわりに3,4-メチ

レンジオキシフェネチルアミン4.96 gを用いた他は実施例 1
と同様にして、N-[2-(3,4-メチレンジオキシフェネチルアミ
ノ)エチル]-5-イソキノリンスルホンアミド(1)1.95 gを取得
した(収率49%)。

5 NMRスペクトル(δ ppm)($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$):

2.4~3.1(8H), 5.9(2H), 6.5~6.8(3H)

7.5~7.8(1H), 8.1~8.7(4H), 9.2(1H)

IRスペクトル(cm^{-1}):

2930、1615、1510、1330、1250、1160、1140、1010

10 マススペクトル(m/e):399

実施例 3

8-クロロ-5-キノリンスルホン酸14.2 gにチオニルクロ
リド142mℓとジメチルホルムアミド1.42mℓを加え3時間加熱
還流後、減圧下チオニルクロリドを留去する。残渣を氷水
15 100mℓで溶解し、飽和炭酸ナトリウムでpH6に調整し、ジク
ロロメタン100mℓで抽出する。このジクロロメタン層を氷冷
下、3.56 gのエタノールアミンと5.6 gのトリエチルアミン
を含むジクロロメタン100mℓの溶液に30分で滴下し、15乃至
20℃で2時間攪拌する。反応終了後、水200mℓで洗浄し、無
20 水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、14.0 g
のN-(2-ヒドロキシエチル)-8-クロロ-5-キノリンスルホンア
ミドを取得した(収率84%)。

5.74 gのN-(2-ヒドロキシエチル)-8-クロロ-5-キノリンス

ルホンアミドにピリジン80mℓを加え、7.6gのパラトルエンスルホニルクロリドを加え、15乃至20℃で24時間攪拌する。反応終了後、200gの氷水に移し、200mℓのジクロロメタンで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣を250gのシリカゲルを充填したクロマトグラフィカラム(和光ゲルC-200、和光純薬社製、日本国)により溶媒としてクロロホルムを用いて精製し、N-(2-パラトルエンスルホニルオキシエチル)-8-クロロ-5-キノリンスルホンアミド6.25gを得た(収率71%)。

3.32gのN-(2-パラトルエンスルホニルオキシエチル)-8-クロロ-5-キノリンスルホンアミドと3,4-メチレンジオキシベンジルアミン3.41gを含むテトラヒドロフラン30mℓの溶液を密閉容器中、70℃で17時間反応させた。減圧下溶媒を留去し、残渣を200gのシリカゲルを充填したクロマトグラフィカラム(和光ゲルC-200、和光純薬社製、日本国)により溶媒としてメタノール-クロロホルム混合溶媒(5%メタノール)を用いて精製し、N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-8-クロロ-5-キノリンスルホンアミド(13)1.80gを取得した(収率57%)。

NMRスペクトル(δ ppm)(CDCl₃/CD₃OD) :

2.5~3.5(6H), 5.9(2H), 6.6~6.8(3H)

7.2~8.2(3H), 8.9~9.1(2H)

IRスペクトル (cm⁻¹) :

2930、1490、1330、1260、1150、1135、1020、910

マススペクトル(m/e):419

実施例 4

3,4-メチレンジオキシベンジルアミンのかわりに、4-メト
キシフェネチルアミン3.41 gを用いた他は実施例 3 と同様に
して、N-[2-(4-メトキシフェネチルアミノ)エチル]-8-クロ
ロ-5-キノリンスルホンアミド(5)2.05 gを取得した(収率65%)。

NMRスペクトル(δ ppm)(CDCl₃/CD₃OD):

2.3~3.2(8H), 3.7(3H), 6.6~7.1(4H)

7.3~8.2(3H), 8.9~9.2(2H)

IRスペクトル (cm⁻¹):

2930、1485、1330、1260、1150、1140、910

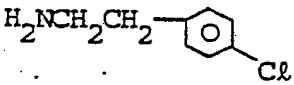
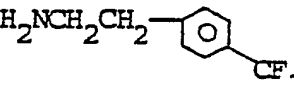
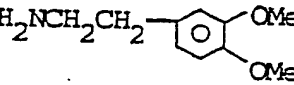
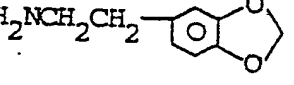
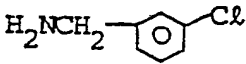
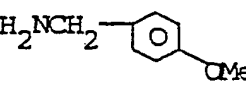
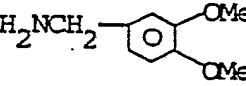
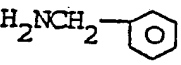
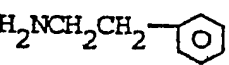
マススペクトル(m/e):419

実施例 5 ~ 13

3,4-メチレンジオキシベンジルアミンのかわりに、4-クロ
ロフェネチルアミン、4-トリフルオロフェネチルアミン、3,
4-ジメトキシフェネチルアミン、3,4-メチレンジオキシフェ
ネチルアミン、3-クロロベンジルアミン、4-メトキシベンジ
ルアミン、3,4-ジメトキシベンジルアミン、ベンジルアミン、
フェネチルアミンをそれぞれ用いた以外は、実施例 3 と同様
にして化合物(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(14)、
(15)を取得した。

反応条件を第 1 表に、収率、分析データを第 2 表に示す。

第 1 表

	用いたアミン		反応温度(°C)	時間
	種類	量(g)		
実施例 5		3.52	90~100	10
実施例 6		4.28	90~100	10
実施例 7		4.26	90~100	14
実施例 8		3.74	90~100	14
実施例 9		3.19	90~100	24
実施例 10		3.36	90~100	24
実施例 11		3.77	90~100	17
実施例 12		2.42	90~100	14
実施例 13		2.74	90~100	14

第 2 表

	化合物 No.	収率 (%)	マススペ クトル(m/e)	NMRスペクトル(δ ppm) (CDCl ₃ /CD ₃ OD)
実施例 5	(6)	72	424	2.3~3.2(8H), 6.8~7.1(4H) 7.4~8.2(3H), 8.9~9.2(2H)
実施例 6	(7)	75	457	2.3~3.1(8H), 6.6~7.1(4H) 7.5~8.2(3H), 8.9~9.2(2H)
実施例 7	(8)	66	449	2.5~3.2(8H), 3.8(6H), 6.4~6.8(3H), 7.4~8.2(3H), 8.9~9.2(2H)
実施例 8	(9)	75	433	2.4~3.1(8H), 5.9(2H), 6.5~6.8(3H), 7.4~8.1(3H), 8.9~9.2(2H)
実施例 9	(10)	45	410	2.5~3.5(6H), 6.5~6.8(3H), 6.9~7.3(1H), 7.5~8.1(3H), 8.9~9.2(2H)
実施例 10	(11)	50	405	2.5~3.5(6H), 3.7(3H), 6.4~6.7(4H), 7.4~8.2(3H), 8.9~9.3(2H)
実施例 11	(12)	52	435	2.4~3.5(6H), 3.8(6H), 6.4~6.8(3H), 7.4~8.2(3H) 8.9~9.2(2H)
実施例 12	(14)	63	375	2.4~3.5(6H), 6.4~7.0(5H), 7.4~8.2(3H), 8.9~9.2(2H)
実施例 13	(15)	67	389	2.4~3.2(8H), 6.4~7.0(5H), 7.4~8.2(3H), 8.9~9.2(2H)

実施例 1.4 ~ 2.4



8-クロロ-5-キノリンスルホン酸のかわりに8-エトキシ-5-キノリンスルホン酸を用いてN-[2-(パラトルエンスルホンルオキシ)エチル]-8-エトキシ-5-キノリンスルホンアミドを得て、このスルホンアミドを3.39 g 用いた以外は実施例 3 ~ 1.3 と同様にして化合物(16)、(17)、(18)、(19)、(20)、(21)、(22)、(23)、(24)、(25)、(26)を取得した。

反応条件を第3表に、収率、分析データを第4表に示す。

第3表

	用いたアミン		反応温度(℃)	時間
	種類	量(g)		
実施例 14		3.41	90~100	14
実施例 15		3.52	90~100	14
実施例 16		4.28	90~100	14
実施例 17		4.26	90~100	14
実施例 18		3.74	90~100	24
実施例 19		3.19	90~100	24
実施例 20		3.36	90~100	17
実施例 21		3.77	90~100	14
実施例 22		3.41	90~100	14

(第3表続き)

	用いたアミン		反応温度(°C)	時間
	種類	量(g)		
実施例 23	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{—}$ 	2.42	90~100	14
実施例 24	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 	2.74	90~100	14

第4表

	化合物 No.	収率 (%)	マススペ クトル(m/e)	NMRスペクトル(δ ppm) (CDCl ₃ /CD ₃ OD)
実施例 14	(16)	65	429	1.5~2.0(3H), 2.3~3.2(8H), 3.7(3H), 4.1~4.6(2H), 6.8~8.2(7H), 8.9~9.2(2H)
実施例 15	(17)	69	433	1.5~2.0(3H), 2.3~3.1(8H), 4.1~4.6(2H), 6.6~8.2(7H), 8.9~9.2(2H)
実施例 16	(18)	59	467	1.5~2.0(3H), 2.5~3.2(8H), 4.1~4.6(2H), 6.6~8.2(7H), 8.9~9.2(2H)
実施例 17	(19)	71	459	1.5~2.0(3H), 2.5~3.2(8H), 3.8(6H), 4.1~4.6(2H), 6.5~8.1(6H), 8.9~9.2(2H)
実施例 18	(20)	63	443	1.5~2.0(3H), 2.5~3.3(8H), 4.1~4.6(2H), 5.9(2H), 6.5~8.1(6H), 8.9~9.2(2H)
実施例 19	(21)	59	419	1.5~2.0(3H), 2.5~3.5(6H), 4.1~4.6(2H), 6.5~8.2(7H), 8.9~9.3(2H)
実施例 20	(22)	48	415	1.5~2.0(3H), 2.5~3.5(6H), 3.7(3H), 4.1~4.6(2H), 6.4~8.2(7H), 8.9~9.2(2H)
実施例 21	(23)	51	445	1.5~2.0(3H), 2.4~3.5(6H), 3.8(6H), 4.1~4.6(2H), 6.4~8.2(6H), 8.9~9.2(2H)
実施例 22	(24)	55	429	1.5~2.0(3H), 2.5~3.5(6H), 4.1~4.6(2H), 5.9(2H), 6.6~8.2(6H), 8.9~9.2(2H)

(第4表続き)

	化合物 No.	収率 (%)	マススペ クトル(m/e)	NMRスペクトル(δ ppm) (CDCl ₃ /CD ₃ OD)
実施例 23	(25)	63	385	1.5~2.0(3H), 2.5~3.5(6H), 4.1~4.6(2H), 6.4~8.2(8H), 8.9~9.2(2H)
実施例 24	(26)	65	399	1.5~2.0(3H), 2.5~3.3(8H), 4.1~4.6(2H), 6.4~8.2(8H), 8.9~9.2(2H)

実施例 25

8-クロロ-5-キノリンスルホン酸のかわりに5-キノリンスルホン酸を用いた以外は、実施例3と同様にして化合物(27)を取得した(収率52%)。

5 NMRスペクトル(δ ppm)($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$):

2.5~3.5(6H)、5.9(2H)、6.6~6.8(3H)

7.4~8.0(2H)、8.2~8.6(2H)、8.8~9.2(2H)

IRスペクトル(cm^{-1}):

2940、1490、1340、1260、1150、1135

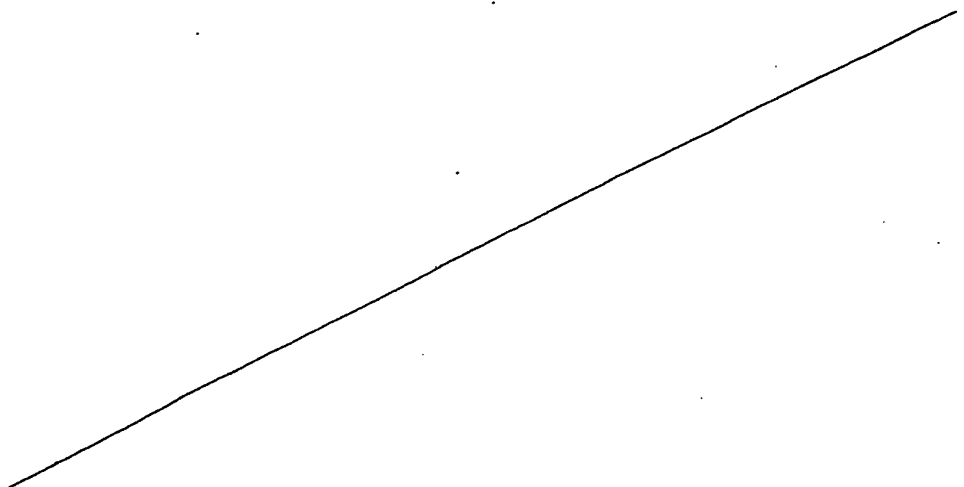
10 マススペクトル(m/e):385

実施例 26 ~ 29

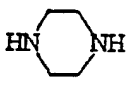
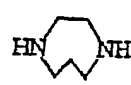
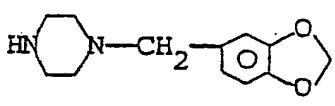
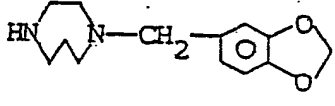
3,4-メチレンジオキシベンジルアミンのかわりに、ピペラジン、ホモピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジンをそれぞれ用いた以外は実施例1と同様にして、化合物(28)、(29)、(30)、(31)を取得した。

15

反応条件を第5表に、収率、分析データを第6表に示す。



第5表

	用いたアミン		反応温度(℃)	時間
	種類	量(g)		
実施例 26		2.58	90~100	17
実施例 27		3.00	90~100	17
実施例 28		6.59	90~100	14
実施例 29		7.01	90~100	14

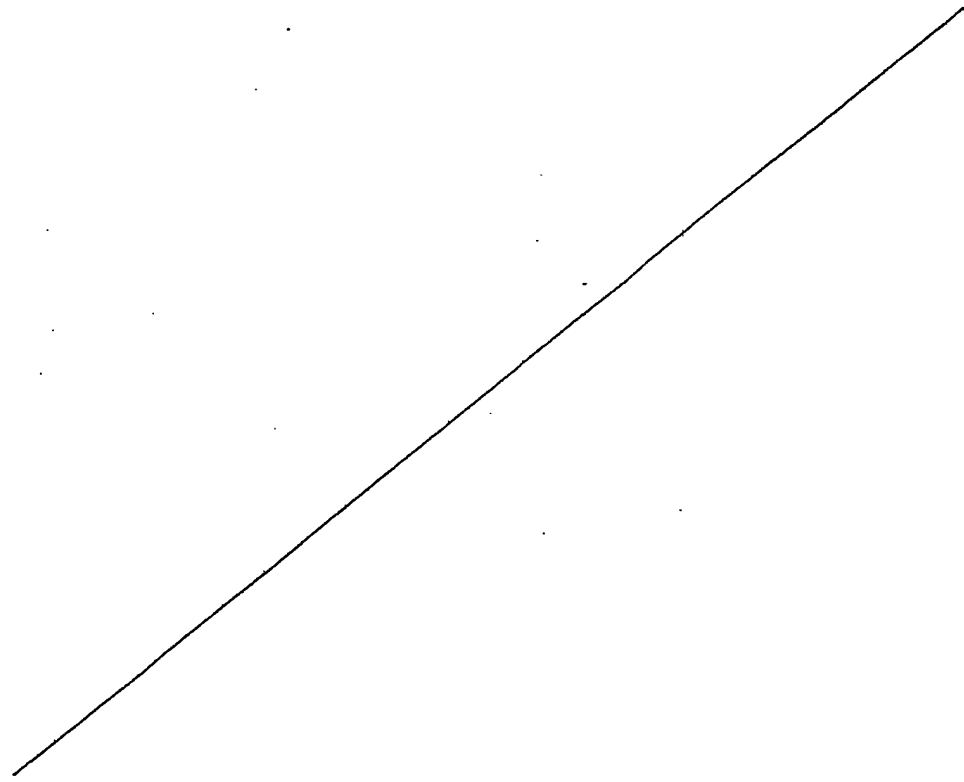
第 6 表

	化合物 No.	収率 (%)	マススペ クトル(m/e)	NMR スペクトル(δ ppm) (CDCl ₃ /CD ₃ OD)
実施例 2 6	(28)	42	320	2.4~3.5(12H), 7.5~7.8(1H) 8.2~8.8(4H), 9.3(1H)
実施例 2 7	(29)	48	334	1.3~1.9(2H), 2.4~3.5(12H) 7.5~7.8(1H), 8.2~8.8(4H), 9.8(1H)
実施例 2 8	(30)	63	454	2.3~3.6(14H), 5.9(2H), 6.7~6.9(3H), 7.5~7.8(1H), 8.2~8.8(4H), 9.2(1H)
実施例 2 9	(31)	66	468	1.4~1.9(2H), 2.3~3.6(14H) 5.9(2H), 6.7~6.9(3H), 7.5~7.8(1H), 8.2~8.8(4H), 9.2(1H)


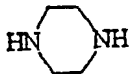
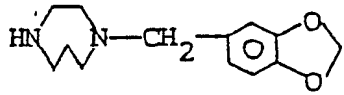
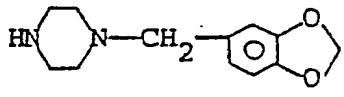
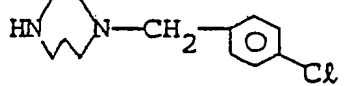
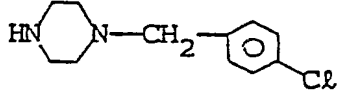
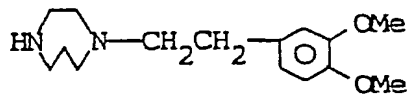
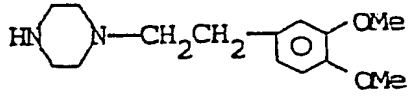
実施例 30 ~ 37

3,4-メチレンジオキシベンジルアミンのかわりに、ホモピ
ペラジン、ピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)
ホモピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラ
5 ジン、1-(4-クロロベンジル)ホモピペラジン、1-(4-クロロ
ベンジル)ピペラジン、1-(3,4-ジメトキシフェネチル)ホモ
ピペラジン、1-(3,4-ジメトキシフェネチル)ピペラジンをそ
れぞれ用いた以外は実施例 3 と同様にして、化合物(36)、
(37)、(38)、(39)、(40)、(41)、(42)、(43)を取得した。

10 反応条件を第 7 表に、収率、分析データを第 8 表に示す。



第 7 表

	用いたアミン		反応温度(°C)	時間
	種類	量(g)		
実施例 3 0		2.26	90~100	17
実施例 3 1		1.95	90~100	17
実施例 3 2		5.29	90~100	17
実施例 3 3		4.97	90~100	17
実施例 3 4		5.08	90~100	17
実施例 3 5		4.76	90~100	17
実施例 3 6		5.97	90~100	17
実施例 3 7		5.65	90~100	17

第 8 表



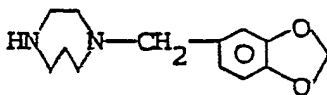
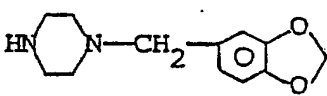
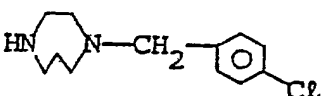
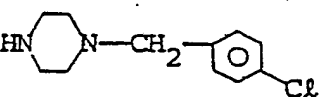
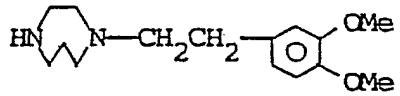
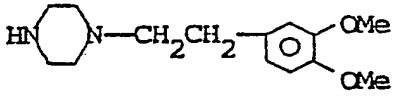
	化合物 No.	収率 (%)	マススペ クトル(m/e)	NMR スペクトル(δ ppm) (CDCl ₃ /CD ₃ OD)
実施例 30	(36)	41	368	1.4~1.9(2H), 2.3~3.5(12H) 7.5~8.2(3H), 8.9~9.2(2H)
実施例 31	(37)	43	354	2.5~3.3(12H) 7.5~8.2(3H), 8.9~9.2(2H)
実施例 32	(38)	62	502	1.3~1.9(2H), 2.3~3.5(14H) 5.9(2H), 6.7~6.9(3H) 7.5~8.3(3H), 9.0~9.2(2H)
実施例 33	(39)	58	488	2.3~3.6(14H) 5.9(2H), 6.7~6.9(3H) 7.5~8.3(3H), 9.0~9.2(2H)
実施例 34	(40)	65	493	1.3~1.9(2H), 2.3~3.5(14H) 6.8~7.2(4H) 7.5~8.3(3H), 9.0~9.2(2H)
実施例 35	(41)	66	479	2.3~3.6(14H) 6.8~7.2(4H) 7.5~8.3(3H), 9.0~9.2(2H)
実施例 36	(42)	52	532	1.3~1.9(2H), 2.3~3.3(16H) 3.7(6H), 6.4~6.8(3H) 7.5~8.3(3H), 9.0~9.2(2H)
実施例 37	(43)	58	518	2.3~3.3(16H) 3.7(6H), 6.4~6.8(3H) 7.5~8.3(3H), 9.0~9.2(2H)

実施例 3 8 ~ 4 5

8-クロロ-5-キノリンスルホン酸のかわりに8-エトキシ-5-キノリンスルホン酸を用い、また3,4-メチレンジオキシベンジルアミンのかわりに、ホモピペラジン、ピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジン、1-(4-クロロベンジル)ホモピペラジン、1-(4-クロロベンジル)ピペラジン、1-(3,4-ジメトキシフェネチル)ホモピペラジン、1-(3,4-ジメトキシフェネチル)ピペラジンをそれぞれ用いた以外は実施例 3 と同様にして、化合物(46)、(47)、(48)、(49)、(50)、(51)、(52)、(53)を取得した。

反応条件を第 9 表に、収率、分析データを第 1 0 表に示す。

第9表

	用いたアミン		反応温度(°C)	時間
	種類	量(g)		
実施例 38		2.26	90~100	17
実施例 39		1.95	90~100	17
実施例 40		5.29	90~100	17
実施例 41		4.97	90~100	17
実施例 42		5.08	90~100	17
実施例 43		4.76	90~100	17
実施例 44		5.97	90~100	17
実施例 45		5.65	90~100	17

第10表


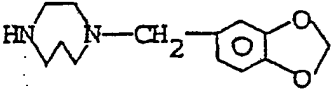
	化合物 No.	収率 (%)	マススペ クトル(m/e)	NMRスペクトル(δ ppm) (CDCl ₃ /CD ₃ OD)
実施例 38	(46)	42	378	1.4~2.0(5H), 2.4~3.6(12H) 4.0~4.6(2H) 6.9~8.2(3H), 8.9~9.2(2H)
実施例 39	(47)	41	364	1.5~2.0(3H), 2.5~.5(12H) 4.0~4.6(2H) 6.9~8.2(3H), 8.9~9.2(2H)
実施例 40	(48)	66	512	1.3~1.9(5H), 2.3~3.5(14H) 4.0~4.6(2H), 5.9(2H), 6.7~6.9(3H), 7.0~8.3(3H), 9.0~9.2(2H)
実施例 41	(49)	55	498	1.5~2.0(3H), 2.3~3.6(14H) 4.0~4.6(2H), 5.9(2H), 6.7~6.9(3H), 7.0~8.3(3H), 9.0~9.2(2H)
実施例 42	(50)	62	502	1.3~2.0(5H), 2.3~3.5(14H) 4.0~4.6(2H) 6.8~8.3(7H), 9.0~9.2(2H)
実施例 43	(51)	63	488	1.5~2.0(3H), 2.3~3.6(14H) 4.0~4.6(2H) 6.8~8.3(7H), 9.0~9.2(2H)
実施例 44	(52)	56	542	1.3~1.9(5H), 2.3~3.5(16H) 3.7(6H), 4.0~4.6(2H), 6.4~6.8(3H), 7.0~8.3(3H), 9.0~9.2(2H)
実施例 45	(53)	51	528	1.5~2.0(3H), 2.3~3.5(16H) 3.7(6H), 4.0~4.6(2H), 6.4~6.8(3H), 7.0~8.3(3H), 9.0~9.2(2H)

実施例 46 ~ 47

実施例 3 において 8-クロロ-5-キノリンスルホン酸のかわりに 5-キノリンスルホン酸を用い、3,4-メチレンジオキシベンジルアミンのかわりに、ホモピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジンをそれぞれ用い、3.06 g の N-(2-パラトルエンスルホニルオキシエチル)-5-キノリンスルホンアミドを用いた以外は実施例 3 と同様にして化合物 (44)、(45) を取得した。

反応条件を第 11 表に、収率、分析データを第 12 表に示す。

第 11 表

	用いたアミン		反応温度 (°C)	時間
	種類	量 (g)		
実施例 46		2.04	90~100	14
実施例 47		4.77	90~100	14

第 12 表

	化合物 No.	収率 (%)	マススペ クトル (m/e)	NMR スペクトル (δ ppm) (CDCl ₃ /CD ₃ OD)
実施例 46	(44)	61	334	1.4~1.9 (2H), 2.4~3.6 (12H) 7.4~8.0 (2H), 8.2~8.6 (2H) 8.8~9.2 (2H)
実施例 47	(45)	56	468	1.4~2.0 (2H), 2.4~3.6 (14H) 5.9 (2H), 6.6~6.9 (3H), 7.4~8.0 (2H), 8.2~8.6 (2H), 8.8~9.2 (2H)

実施例 48

1-クロロ-5-イソキノリンスルホン酸クロリド・塩酸塩 8.0 g を氷水 40mℓ に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで pH6 に調整し、ジクロロメタン 67mℓ で抽出する。このジクロロメタン層を氷冷下、1.69 g のエタノールアミンと 2.7 g のトリエチルアミンを含むジクロロメタン 67mℓ の溶液に 20 分で滴下し、15 乃至 20℃ で 2 時間攪拌する。

反応終了後、水 100mℓ で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去すると、5.74 g の N-(2-ヒドロキシエチル)-1-クロロ-5-イソキノリンスルホンアミドを取得した(収率 74%)。

5.74 g の N-(2-ヒドロキシエチル)-1-クロロ-5-イソキノリンスルホンアミドにヒリジン 80mℓ を加え、7.62 g のパラトルエンスルホニルクロリドを加え、15 乃至 20℃ で 24 時間攪拌する。反応終了後、200 g 氷水に移し、200mℓ のジクロロメタンで 2 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、残渣を 200 g のシリカゲルを充填したクロマトグラフィーカラム(和光ゲル C-200、和光純薬社製、日本国)により溶媒としてクロロホルムを用いて精製し、N-(2-パラトルエンスルホニルオキシエチル)-1-クロロ-5-イソキノリンスルホンアミド 6.61 g を得た(収率 75%)。

3.3 g の N-(2-パラトルエンスルホニルオキシエチル)-1-クロロ-5-イソキノリンスルホンアミドと 1.13 g の 3,4-メチレ

ンジオキシベンジルアミンを含むテトラヒドロフラン30mℓ
の溶液を密閉容器中、70℃で8時間反応させた。

減圧下溶媒を留去し、残渣を200gのシリカゲルを充填し
たクロマトグラフィーカラム(和光ゲルC-200、和光純薬社製、
5 日本国)により溶媒としてメタノール-クロロホルム混合溶
媒(5%メタノール)を用いて精製し、N-[2-(3,4-メチレンジオ
キシベンジルアミノ)エチル]-1-クロロ-5-イソキノリンスル
ホンアミド1.57gを得た(収率50%)。

N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-1-
10 クロロ-5-イソキノリンスルホンアミド1.50gに6(モル/リッ
トル)塩酸20mℓを加え65℃で6時間加熱した。析出した結晶
をろ取し、10mℓの水で2回、10mℓのエタノールで2回洗浄
し、乾燥して、N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)
エチル]-1-ヒドロキシ-5-イソキノリンスルホンアミド塩酸
15 塩(4)1.3gを得た(収率83%)。

NMRスペクトル(δ ppm)(DMSO-d₆):

3.1~3.8(6H)、6.0(2H)、6.7~6.9(3H)

7.0~7.7(3H)、8.2~8.6(2H)

IRスペクトル(cm^{-1}):

20 2940、1685、1630、1540、1350、1260、1150、1130、1070

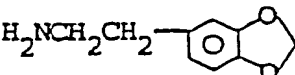
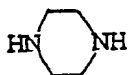

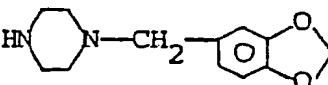
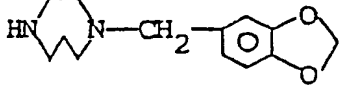
マススペクトル(m/e):437

実施例 4 9 ～ 5 3

3,4-メチレンジオキシベンジルアミンのかわりに3,4-メチレンジオキシフェネチルアミン、ピペラジン、ホモピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジン、1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジンをそれぞれ用いた以外は実施例 4 8 と同様にして化合物(2)、(32)、(33)、(34)、(35)を取得した。

反応条件を第 1 3 表に、収率、分析データを第 1 4 表に示す。

第 1 3 表

	用いたアミン		反応温度(℃)	時間
	種類	量(g)		
実施例 4 9		1.24	60～70	10
実施例 5 0		0.64	60～70	10
実施例 5 1		0.75	60～70	10
実施例 5 2		1.65	60～70	10
実施例 5 3		1.75	60～70	10

第 1 4 表

	化合物 No.	収率 (%)	マススペ クトル(m/e)	NMRスペクトル(δ ppm) (DMSO-d ₆)
実施例 4 9	(2)	34	451	2.9~3.8(8H), 6.0(2H) 6.7~6.9(3H) 7.0~7.7(3H), 8.2~8.6(2H)
実施例 5 0	(32)	28	372	2.6~3.8(12H) 7.0~7.7(3H), 8.2~8.6(2H)
実施例 5 1	(33)	36	386	1.4~2.0(2H), 2.6~3.8(12H) 7.0~7.7(3H), 8.2~8.6(2H)
実施例 5 2	(34)	31	506	2.6~3.8(14H), 5.9(2H) 6.7~6.9(3H) 7.0~7.7(3H), 8.2~8.6(2H)
実施例 5 3	(35)	29	520	1.4~2.0(2H), 2.6~3.8(14H) 5.9(2H), 6.7~6.9(3H) 7.0~7.7(3H), 8.2~8.6(2H)

実施例 5 4

8-クロロ-5-キノリンスルホン酸14.2 g にチオニルクロリド142mℓ とジメチルホルムアミド1.42mℓ を加え3時間加熱還流後、減圧下チオニルクロリドを留去する。残渣を氷水100mℓ で溶解し、飽和炭酸ナトリウムでpH6に調整し、ジクロロメタン100mℓ で抽出する。このジクロロメタン層を氷冷下、5.81 g のホモピペラジンと5.6 g のトリエチルアミンを含むジクロロメタン100mℓ の溶液に30分で滴下し、15乃至20℃で2時間攪拌する。反応終了後、水200mℓ で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣を500 g のシリカゲルを充填したクロマトグラフィーカラム（和光ゲルC-200、和光純薬社製、日本国）により溶媒としてメタノール-クロロホルム混合溶媒（5%メタノール）を用いて精製し、1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニル)ホモピペラジン（54）10.2 g を取得した（収率54%）。

NMRスペクトル(δ ppm)(CDCl₃/CD₃OD) :

1.6~2.0(2H)、2.8~3.8(8H)

7.0~8.2(3H)、8.9~9.1(2H)

IRスペクトル(cm⁻¹) :

2930、1490、1330、1260、1150、1135、1020、910

マススペクトル(m/e):325

実施例 5 5

ホモピペラジンのかわりにピペラジン5.0 g を用いた他は

実施例 5 4 と同様にして化合物 (56) 9.6 g を取得した (収率 53 %)。

NMR スペクトル (δ ppm) (CDCl_3 / CD_3OD) :

3.6 ~ 4.6 (8H) 、 7.0 ~ 8.2 (3H) 、 8.9 ~ 9.1 (2H)

5 IR スペクトル (cm^{-1}) :

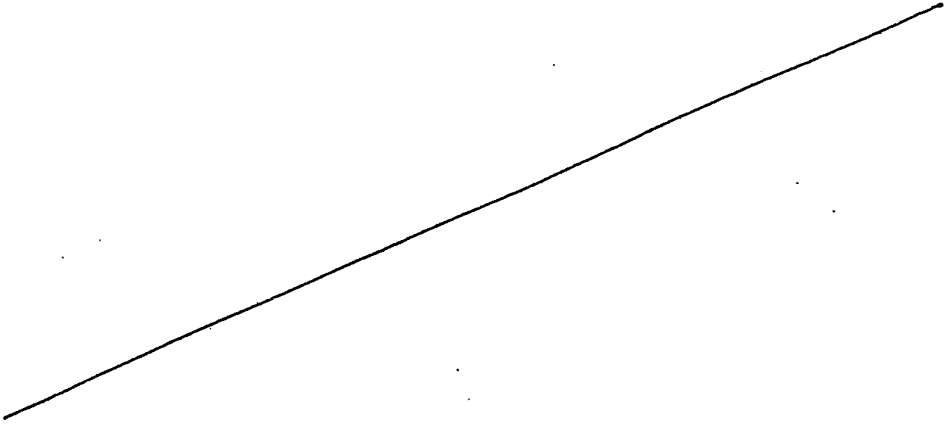
2930 、 1490 、 1330 、 1260 、 1150 、 1135 、 1020 、 910

マススペクトル (m/e) : 311





実施例 5 6 ~ 5 9

10 実施例 5 6 、 5 7 については 8-クロロ-5-キノリンスルホン酸のかわりに 14.8 g の 8-エトキシ-5-キノリンスルホン酸を用いた以外は実施例 5 4 と同様にして化合物 (55) と (57) を得た。また、実施例 5 8 、 5 9 については 8-クロロ-キノリンスルホン酸のかわりに 12.2 g の 5-キノリンスルホン酸を用いた以外は実施例 5 4 と同様にして化合物 (58) 、 (59) を取得
15 した。

反応条件を第 1 5 表に、収率、分析データを第 1 6 表に示す。



第 1 5 表

	用いたアミン		反応温度(°C)	時間
	種類	量(g)		
実施例 5 6		5.81	15~20	2
実施例 5 7		5.00	15~20	2
実施例 5 8		5.81	15~20	2
実施例 5 9		5.00	15~20	2

第 1 6 表

	化合物 No.	収率 (%)	マススペ クトル(m/e)	NMRスペクトル(δ ppm) (CDCl ₃ /CD ₃ OD)
実施例 5 6	(55)	65	335	1.6~2.1(5H), 2.9~3.7(8H) 4.2~4.6(2H), 6.9~7.2(3H) 8.9~9.2(2H)
実施例 5 7	(57)	68	321	1.6~2.0(2H), 2.8~3.6(8H) 4.2~4.6(2H), 6.9~7.2(3H) 8.9~9.2(2H)
実施例 5 8	(58)	59	291	1.5~2.0(2H), 2.8~3.6(8H) 7.4~8.0(2H), 8.2~8.6(2H) 8.8~9.2(2H)
実施例 5 9	(59)	53	277	2.8~3.6(8H) 7.4~8.0(2H), 8.2~8.6(2H) 8.8~9.2(2H)

実施例 60

エタノールアミンのかわりに2-ヒドロキシプロピルアミン
4.38 g を用いる以外は実施例 3 と同様にして、N-(2-ヒドロ
キシプロピル)-8-クロロ-5-キノリンスルホンアミド

5 14.1 g を取得した(収率80%)。

14.1 g のN-(2-ヒドロキシプロピル)-8-クロロ-5-キノリン
スルホンアミドにピリジン180mℓを加え、17.87 g のパラト
ルエンスルホニルクロリドを加え、15乃至20℃で24時間攪拌
する。反応終了後、450 g の氷水に移し、500mℓのシクロロ
10 メタンで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(和光ゲルC-200、
750 g : 溶媒クロロホルム)で精製し、N-(2-パラトルエンス
ルホニルオキシプロピル)-8-クロロ-5-キノリンスルホンア
ミド15.0 g を得た(収率70%)。

15 4.58 g のN-(2-パラトルエンスルホニルオキシプロピル)-8
-クロロ-5-キノリンスルホンアミドと4.95 g の3,4-ジメトキ
シフェネチルアミンを含むテトラヒドロフラン50mℓの溶液
を密閉容器中、70℃で8時間反応させた。減圧下溶媒を留去
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔和光ゲル
20 C-200、200 g : メタノール-クロロホルム混合溶媒(5%メタ
ノール)〕で精製し、N-[2-(3,4-ジメトキシフェネチルアミ
ノ)-2-メチルエチル]-8-クロロ-5-キノリンスルホンアミド
(60)2.37 g を取得した(収率51%)。

NMR スペクトル (δ ppm) ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) :

0.9 (3H)、2.3~3.1 (7H)、3.8 (6H)、6.5~6.8 (3H)、
7.3~8.2 (3H)、8.9~9.2 (2H)

IR スペクトル (cm^{-1}) :

2930、1490、1330、1260、1150、1140、1020、915

マススペクトル (m/e): 463

実施例 6 1

実施例 1 で得た N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-5-イソキノリンスルホンアミド (3) 1.0 g をメタノール 10 mL に溶解し、当量の塩酸水を加え、10 分間撹拌した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をメタノール-エーテルより再結晶し、N-[2-(3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-5-イソキノリンスルホンアミド塩酸塩 0.86 g を得た (収率 79%)。

(3) の塩酸塩の元素分析 (%) :

計算値 C: 54.09 H: 4.78 N: 9.96 Cl: 8.40

実測値 C: 54.31 H: 4.52 N: 10.11 Cl: 8.62

実施例 6 2 ~ 6 3

化合物 (3) のかわりに、1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニルアミノエチル)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ホモピペラジン (38) 及び 1-(8-クロロ-5-キノリンスルホニル)ホモピペラジン (54) をそれぞれ用いた以外は実施例 6 1 と同様にして、それぞれ塩酸塩とした。

(38)の塩酸塩の元素分析(%) :

計算値 C:53.43 H:5.23 N:10.38 Cl:13.14

実測値 C:53.77 H:5.27 N:10.09 Cl:13.47

(54)の塩酸塩の元素分析(%) :

5 計算値 C:46.42 H:4.73 N:11.60 Cl:19.57

実測値 C:46.28 H:4.71 N:11.68 Cl:19.81

適用例 1

モルモット摘出気管標本におけるKCl収縮に対する抑制試

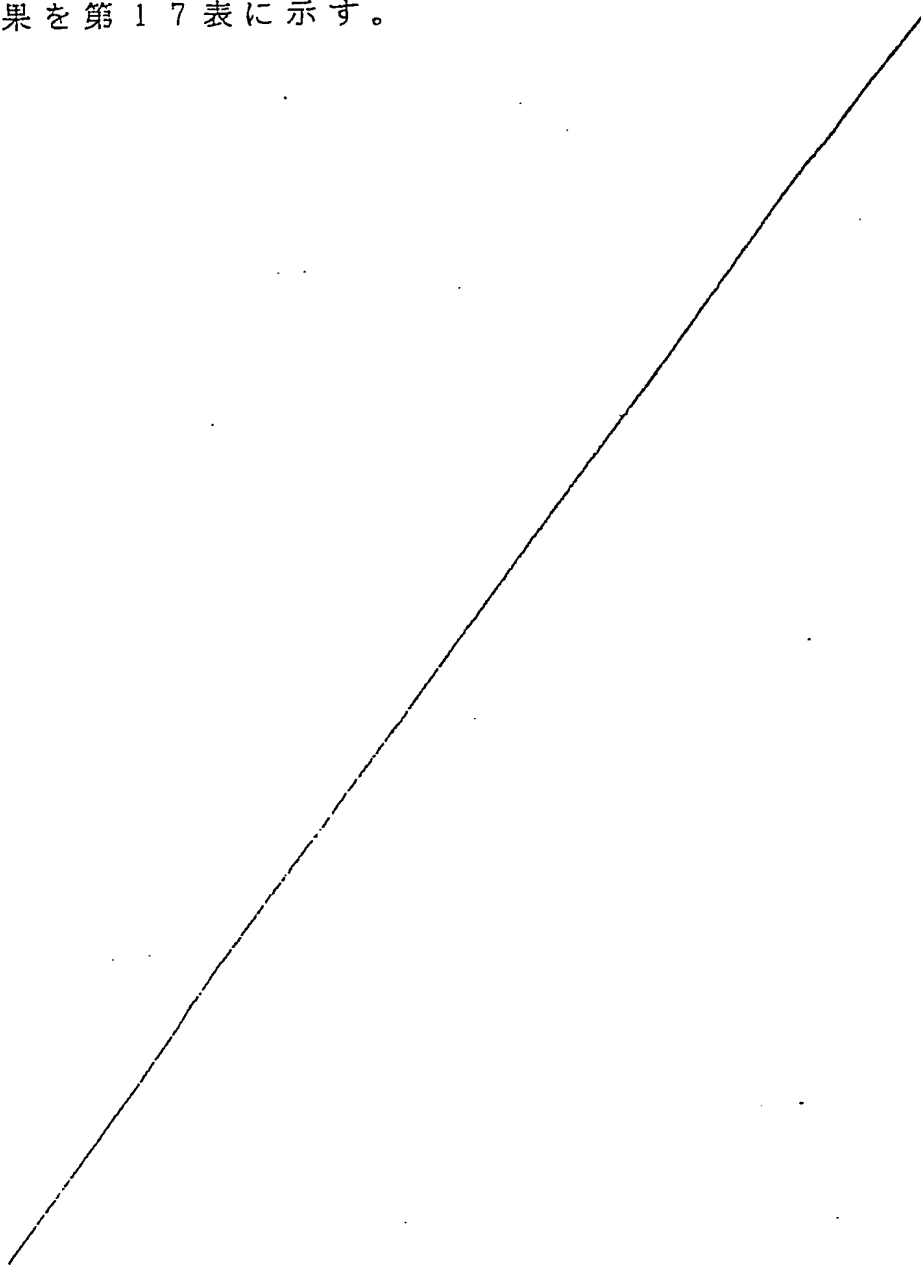
験

10 モルモットの摘出気管標本を用いる方法(高木、小沢;薬
物学実験、100~102頁、1960年、日本国 南山堂出版、及び
藤原、柴田;薬理学基礎実験法、131~134頁、1982年、日本
国 杏林出版)に従って、本発明のスルホンアミド誘導体気管
支平滑筋弛緩効果を調べた。ここで示される化合物No.1~60
15 の中で酸付加塩でないものは、すべて、実施例61と同じ方
法によって得られた塩酸塩の形で試験に供した。

350g~500gの雄性モルモット[ハートレー系(Hartley)、
黒山純系動物]の摘出気管標本をクレブス・ヘンゼライト溶
液(Krebs-Henseleit solution)を満たした20mlのマグヌス
20 (Magnus)管内に等張的に吊るし、液温を37℃に保った。KCl
水溶液(終濃度20mM)をマグヌス管内に適用して気管標本を収
縮させた。収縮が安定した後、蒸留水または生理食塩水に溶
かした本発明化合物をマグヌス管内に累積的に適用して、本

発明化合物の弛緩作用を観察し、用量反応曲線を得た。その用量反応曲線から50%弛緩させる濃度、すなわちED₅₀値を得た。比較として、アミノフィリンについても上記と同じ方法でED₅₀を得た。標本数はすべて3とした。

5 結果を第17表に示す。



60

第 17 表 KCl 収縮に対する効果

化合物 No.	ED ₅₀ (μ M)	化合物 No.	ED ₅₀ (μ M)	化合物 No.	ED ₅₀ (μ M)
(1)	7.4	(21)	128	(41)	78
(2)	15	(22)	131	(42)	95
(3)	5.2	(23)	163	(43)	106
(4)	10	(24)	31	(44)	91
(5)	28	(25)	105	(45)	84
(6)	60	(26)	112	(46)	51
(7)	70	(27)	86	(47)	60
(8)	120	(28)	24	(48)	37
(9)	30	(29)	22	(49)	46
(10)	120	(30)	16	(50)	81
(11)	125	(31)	13	(51)	85
(12)	160	(32)	27	(52)	102
(13)	28	(33)	24	(53)	120
(14)	97	(34)	19	(54)	38
(15)	110	(35)	18	(55)	45
(16)	35	(36)	43	(56)	49
(17)	71	(37)	48	(57)	57
(18)	75	(38)	26	(58)	79
(19)	125	(39)	31	(59)	90
(20)	38	(40)	68	(60)	110

適用例 2

モルモット摘出気管標本におけるPGF₂ α収縮の抑制試験

350 g ~ 500 g の雄性モルモット〔ハートレー系 (Hartley)、黒田純系動物〕を用いて、KCl のかわりに PGF₂ α (終濃度 1 μM) で収縮させた方は試験例 1 と同じ方法で気管標本を収縮させた。気管標本の収縮が安定した後、本発明化合物 (塩酸塩) を蒸留水または生理食塩水に溶解し、適用例 1 と同様にして累積的にマグヌス管内に適用して本発明化合物の弛緩作用を観察し、用量反応曲線を得た。その用量反応曲線から 50% 弛緩させる濃度、すなわち ED₅₀ を得た。ここで用いた No. 3、4、30、31、36、38、48、54、55 の化合物の中で酸付加塩でないものは実施例 6 1 と同じ方法によって得られた塩酸塩の形で試験に供した。比較として、アミノフィリン、比較化合物 (1)、比較化合物 (2) についても上記と同じ方法で ED₅₀ を得た。標本数はすべて 3 とした。

結果を第 18 表に示す。

適用例 3

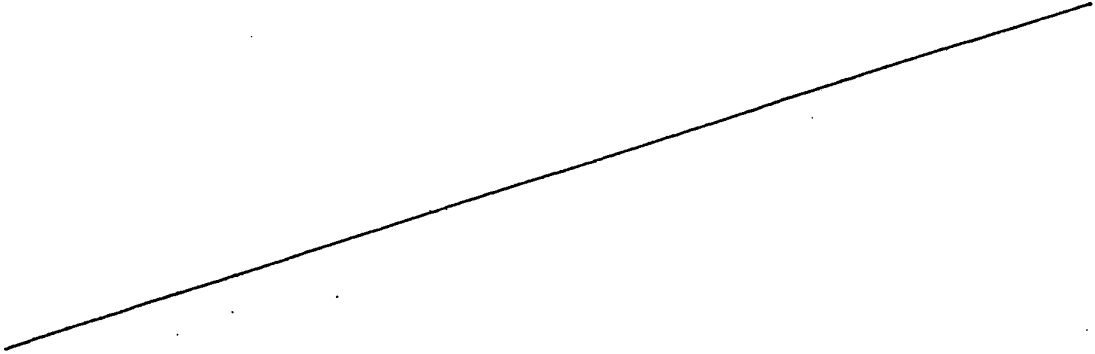
生体内気管における試験

コンツェット・レスラー (Konzell-Rössler) 法の変法 [ジエイ・マルチネンツら、ブロンキアル アーテリアル インジェクションズ; 33 巻、295 頁、1961 年 (J. Martinenz et al, bronchial Arterial Injectins; vol. 33, 295, (1961)、高井正昭ら応用薬理、17 巻、345 頁、1979 年)] で生体内気管に対

する本発明化合物の効果を調べた。ここで用いたNo.3、4、30、31、36、38、48、54、55の化合物は実施例61と同じ方法によって得られた塩酸塩の形で試験に供した。350g～600gの雄性モルモット〔ハートレー系(Hartley)、黒田純系動物)をウレタン(urethane)1.5g/kgの腹腔内投与で麻酔後、気管および足静脈にカニユーレを挿入固定した。気管カニユーレに小動物用人工呼吸器〔ハーバード(Harvard)社製、1683型〕および10cmの高さの水の入っているピンを介して呼吸流量計(日本光電社製、MHF-1200)を連結し呼吸量を測定した。

上記の本発明化合物をそれぞれ足静脈から1mg/kg投与し、3分後にヒスタミン20 μ g/kgを足静脈から投与し気管収縮を惹起させ、ヒスタミンによる気管収縮に対する上記の本発明化合物の抑制率を求めた。比較として、アミノフィリンおよび前記した比較化合物(1)、比較化合物(2)についても上記と同じ方法で、ヒスタミンによる気管収縮に対する抑制率を求めた。溶媒にはすべて生理食塩水を用いた。標本数はすべて3とした。

結果を第19表に示す。

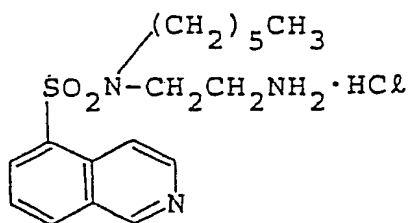


第18表 PGF₂ α収縮に対する効果 第19表 生体気管テスト

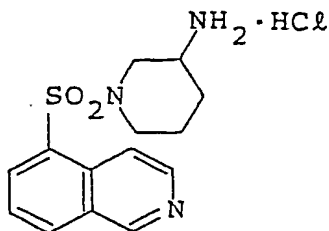
化合物 No.	PGF ₂ α収縮 ED ₅₀ (μM)
(3)	23
(4)	5
(30)	43
(31)	31
(36)	91
(38)	74
(48)	82
(54)	65
(55)	71
アミノ フィリン	200以上
比較化合物(1)	101
比較化合物(2)	93

化合物 No.	気管収縮抑制率 (%)
(3)	36
(4)	25
(30)	31
(31)	35
(36)	22
(38)	45
(48)	33
(54)	30
(55)	23
アミノ フィリン	7
比較化合物(1)	9
比較化合物(2)	12

比較化合物(1) : N-(2-アミノエチル)-N-ヘキシル-5-イソキノリン
スルホンアミド塩酸塩



比較化合物(2) : 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-アミノピペリジン
ン塩酸塩

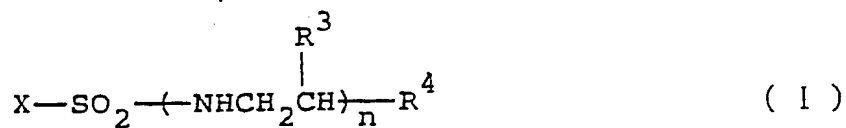


〔産業上の利用可能性〕

本発明の新規なスルホンアミド誘導体および薬学上許容されるその酸付加塩を活性成分として含有する医薬組成物は、
5 気管支拡張効果に優れ、心臓等への副作用が無く、キサンチン系薬物で寛解しない耐性型喘息等に対しても有効な呼吸器系疾患の予防薬ならびに治療薬として有用である。

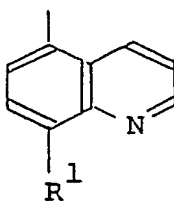
請求の範囲

1. 次の式(1)で表わされるスルホンアミド誘導体および薬学上許容されるその酸付加塩。



ただし、Xは、

式

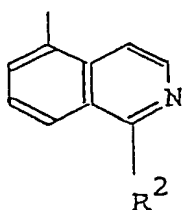


(II)

(ただし、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基である)

で示されるキノリン残基、又は

式



(III)

(ただし、R²は水素原子、又は水酸基である)

で示されるイソキノリン残基を示し、

Xがキノリン残基(II)のときは、nは0か1であり、

nが0のとき、R⁴は無置換又は置換のジアザシクロアルキル基を示し、

nが1のとき、R⁴は水素原子又は低級アルキル基を示し、

R⁴は無置換又は置換アラキルアミノ基あるいは無置換又は置換ジアザシクロアルキル基を示し、

Xがイソキノリン残基(III)のときは、nは1であって

R⁵は水素原子または低級アルキル基であり、R⁴は3,4-メチレンジオキシフェネチルアミノ基、3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ基あるいは無置換又は置換のジアザシクロアルキル基を示し、

R⁴が無置換又は置換ジアザシクロアルキル基のとき、ジアザシクロアルキル基はその窒素原子で結合する。

2. Xがキノリン残基(II)又はイソキノリン残基(III)であって、R⁴が無置換又は置換のジアザシクロアルキル基であることを特徴とする請求項(1)記載のスルホンアミド誘導体および薬学上許容されるその酸付加塩。

3. Xがキノリン残基(II)であって、R¹がハロゲン原子又は低級アルコキシ基であることを特徴とする請求項(2)記載のスルホンアミド誘導体および薬学上許容されるその酸付加塩。

4. nが1であり、R⁵が水素原子であることを特徴とする請求項(3)記載のスルホンアミド誘導体および薬学上許容されるその酸付加塩。

5. Xがイソキノリン残基(III)であり、R⁵が水素原子であることを特徴とする請求項(2)記載のスルホンアミド誘導体および薬学上許容されるその酸付加塩。

6. Xがイソキノリン残基(Ⅲ)であり、R²が水素原子であり、R¹が3,4-メチレンジオキシフェネチルアミノ基又は3,4-メチレンジオキシベンジルアミノ基であることを特徴とする請求項(1)記載のスルホンアミド誘導体および薬学上許容されるその酸付加塩。

7. Xがイソキノリン残基(Ⅲ)であって、R²が水素原子であることを特徴とする請求項(1)、(2)、(5)及び(6)のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体および薬学上許容されるその酸付加塩。

8. Xがイソキノリン残基(Ⅲ)であって、R²が水酸基であることを特徴とする請求項(1)、(2)、(5)及び(6)のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体および薬学上許容されるその酸付加塩。

9. 請求項(1)～(8)のいずれかに記載のスルホンアミド誘導体又は薬学上許容されるその酸付加塩と薬学的に投与可能な担体及び希釈液の少なくとも1種とを含有する医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP90/00303

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. C15 C07D215/36, C07D215/26, C07D217/02, C07D217/24, C07D401/12, C07D405/12, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/55		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D215/36, C07D215/26, C07D217/02, C07D217/24, C07D401/12, C07D405/12, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/55	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
E	JP, A, 2-73068 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 13 March 1990 (13. 03. 90), (Family: none)	1 - 9
E	JP, A, 2-73067 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 13 March 1990 (13. 03. 90), (Family: none)	1 - 9
A	JP, A, 58-121278 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 19 July 1983 (19. 07. 83), (Family: none)	1, 2, 5-9
A	US, A, 4857301 (Schering Corp.), 15 August 1989 (15. 08. 89), (Family: none)	1 - 9
A	See Chemical Abstracts, Vol.109, No.9, Abstract No. 66686d, Pharmacology, Vol.37, No.3, 187-94 (1988)	1, 2, 5-9
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
May 17, 1990 (17. 05. 90)	June 4, 1990 (04. 06. 90)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

A	See Chemical Abstracts, Vol.104, No.3, Abstract No: 14508z, J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol.235, No.2, 495-9 (1985)	1, 2, 5-9
---	---	-----------

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 90 / 00303

I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類 (IPC) Int. Cl.⁵

C07D215/36, C07D215/26, C07D217/02,
C07D217/24, C07D401/12, C07D405/12,
A61K31/47, A61K31/495, A61K31/55

II. 国際調査を行った分野

調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料

分 類 体 系

分 類 記 号

IPC

C07D215/36, C07D215/26, C07D217/02,
C07D217/24, C07D401/12, C07D405/12,
A61K31/47, A61K31/495, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

III. 関連する技術に関する文献

引用文献の
カテゴリー ※

引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示

請求の範囲の番号

E	JP, A, 2-73068 (旭化成工業株式会社), 13. 3月. 1990 (13. 03. 90), (ファミリーなし)	1-9
E	JP, A, 2-73067 (旭化成工業株式会社), 13. 3月. 1990 (13. 03. 90), (ファミリーなし)	1-9
A	JP, A, 58-121278 (旭化成工業株式会社), 19. 7月. 1983 (19. 07. 83), (ファミリーなし)	1, 2, 5-9
A	US, A, 4857301 (Schering Corp.), 15. 8月. 1989 (15. 08. 89), (ファミリーなし)	1-9
A	Chemical Abstracts, Vol 109, № 9, 要約番号 66686d 参照, Pharmacology, Vol 37, № 3, 187-94 (1988)	1, 2, 5-9

※ 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の
日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出
願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解
のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新
規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の
文献との、当業者にとって自明である組合せによって進
歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリーの文献

IV. 認 証

国際調査を完了した日

17. 05. 90

国際調査報告の発送日

04.06.90

国際調査機関

日本国特許庁 (ISA/JP)

権限のある職員

特許庁審査官

4 C 8 4 1 3

穴 吹 智 子 ®

第2ページから続く情報

A

(証拠の読み)

Chemical Abstracts, Vol 104, 463, 要約番号
14508x 参照, J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol
235, 462, 495-9 (1985)

1, 2, 5-9

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)